



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

51 Int. Cl.³: A 61 K 45/08

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



12 PATENTSCHRIFT A5

11

636 013

21 Gesuchsnummer: 2461/78

73 Inhaber:
Sandoz AG, Basel

22 Anmeldungsdatum: 07.03.1978

24 Patent erteilt: 13.05.1983

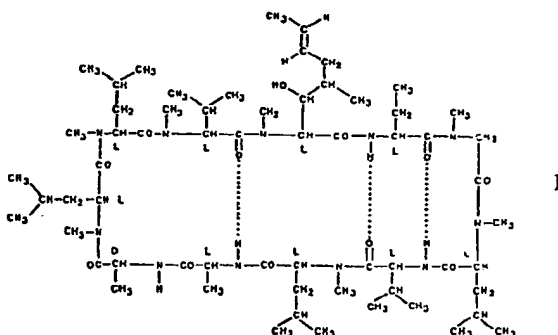
45 Patentschrift
veröffentlicht: 13.05.1983

72 Erfinder:
Dr. Thomas Cavanak, Oberwil BL

54 Besser resorbierbare galenische Komposition.

57 Die Erfindung betrifft neue galenische Darreichungsformen und Kompositionen für das Antibiotikum S 7481/F-1 der Formel

- d) einem Gemisch bestehend aus einem oder mehreren Lecithinen, umgeesterten nicht-ionogenen Triglyzeriden oder Aethyloleat und/oder
e) einem Neutralöl
bestehen und als Trinklösung, Trinkemulsion und Injektionslösung verabreicht werden können.

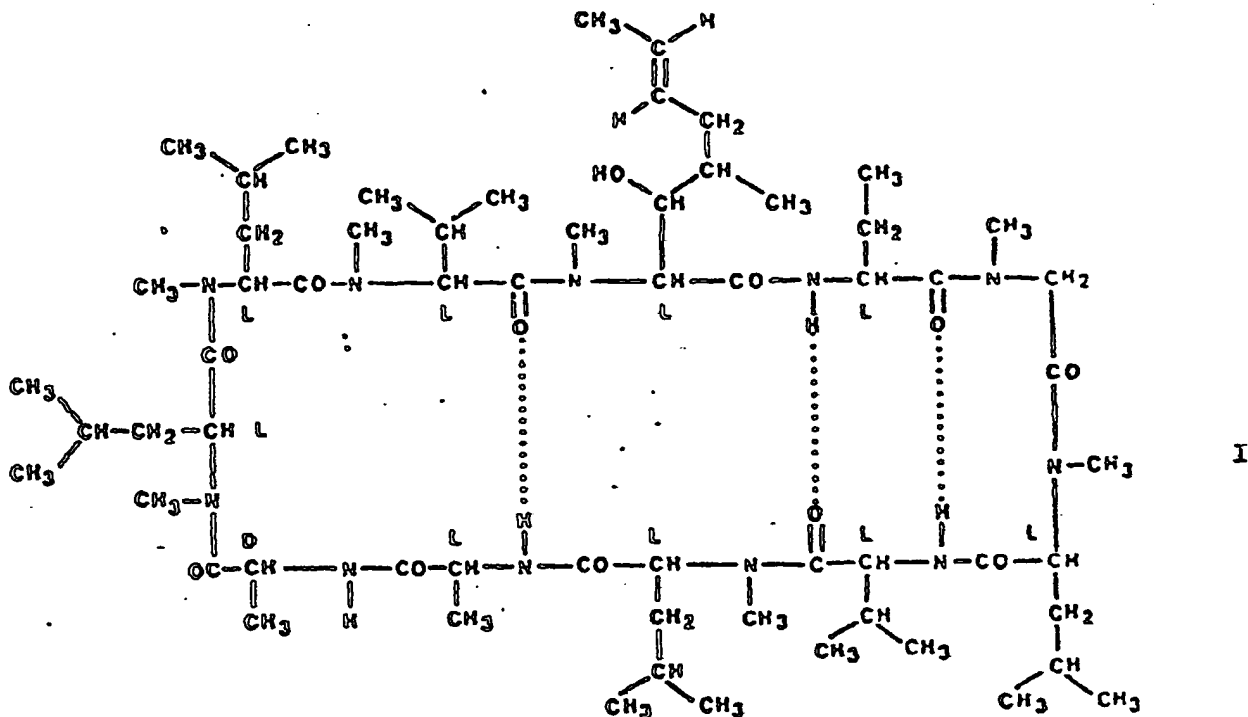


die aus der Verbindung der Formel I und

- a) Sesamöl und/oder
b) nicht ionogenen Tensiden und/oder
c) umgeesterten nicht-ionogenen Triglyzeriden und/oder

PATENTANSPRÜCHE

1. Galenische Komposition mit verbessertem Resorptionsvermögen für das Antibiotikum S 7481/F-1 der Formel



dadurch gekennzeichnet, dass diese Komposition die Verbindung der Formel I zusammen mit

- a) Sesamöl und/oder
- b) nichtionogenen Tensiden und/oder
- c) umgeesterten nichtionogenen Triglyzeriden und/oder
- d) einem Gemisch, bestehend aus einem oder mehreren Lecithinen, umgeesterten nicht-ionogenen Triglyzeriden oder Äthyloleat und/oder
- e) einem Neutralöl enthält.

2. Verfahren zur Herstellung einer galenischen Komposition nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das Antibiotikum S 7481/F-1 mit einem oder mehreren der unter a)–e) angeführten Agentien vermischt.

3. Galenische Komposition nach Anspruch 1 als Trinklösung, Trinkemulsion und/oder Injektionslösung.

4. Galenische Komposition nach den Ansprüchen 1 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als Trinklösungen folgende Kompositionen verwendet:

- 1) Antibiotikum S 7481/F-1 und Sesamöl, gegebenenfalls zusammen mit den unter b)–d) beschriebenen Zusätzen,
- 2) Antibiotikum S 7481/F-1 und Äthyloleat und ein unter b) angegebenes Tensid,

wobei diese Kompositionen gegebenenfalls noch Äthanol enthalten.

- ⁴⁰ 5. Galenische Komposition nach den Ansprüchen 1 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als Trinkemulsion eine Komposition, bestehend aus dem Antibiotikum S 7481/F-1, einem umgeesterten nichtionogenen Triglyzerid, insbesondere Labrafil, und einem Lecithin, insbesondere isolierte Sojaphospholipide in Sojaöl, sowie gegebenenfalls Äthanol und Wasser verwendet.

- ⁵⁰ 6. Galenische Komposition nach den Ansprüchen 1 und 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als parenterale Injektionslösungen folgende Kompositionen verwendet:

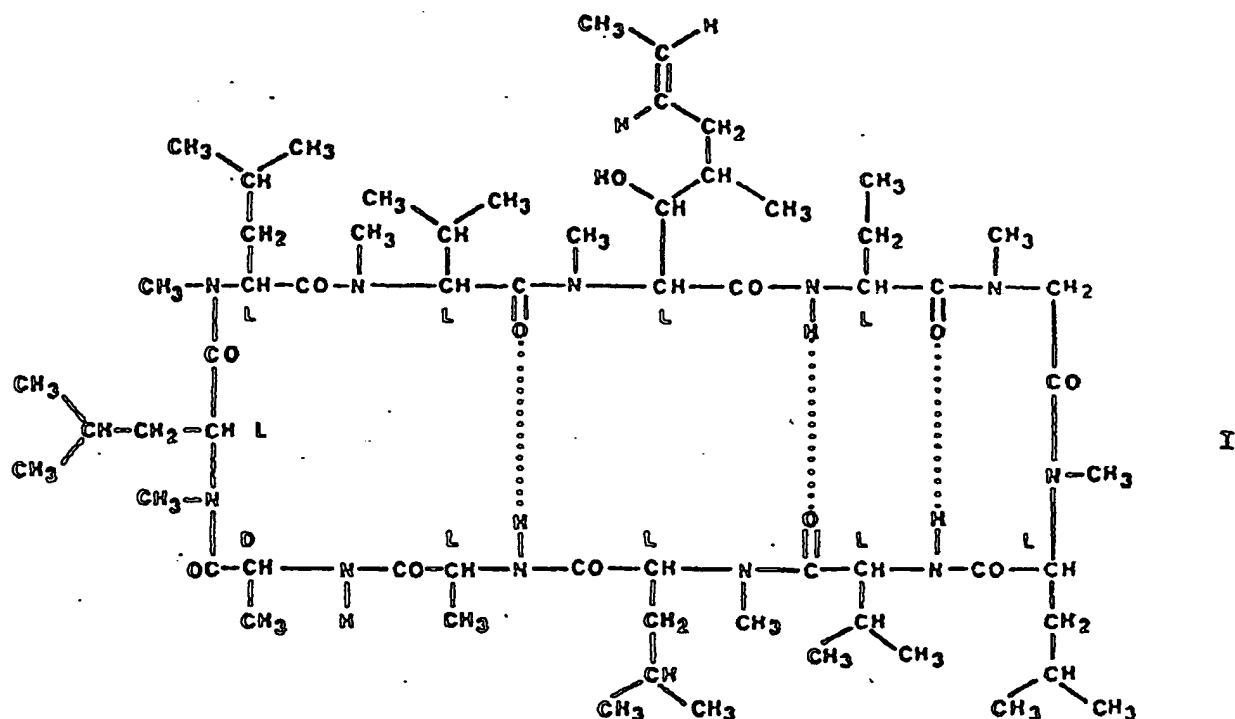
3) Antibiotikum S 7481/F-1 und Sesamöl, gegebenenfalls zusammen mit den unter b)–d) beschriebenen Zusätzen,

- ⁵⁵ 4) Antibiotikum S 7481/F-1 und ein Neutralöl zusammen mit Äthanol und gegebenenfalls den unter b)–d) beschriebenen Zusätzen,

- ⁶⁰ 5) Antibiotikum S 7481/F-1 und Äthyloleat zusammen mit Äthanol und gegebenenfalls den unter b)–d) beschriebenen Zusätzen.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue galenische Darreichungsformen und Kompositionen mit verbessertem Re-

sorptionsvermögen für das Antibiotikum S 7481/F-1 der Formel



Erfindungsgemäss enthalten die neuen galenischen Kompositionen die Verbindung der Formel I zusammen mit

- a) Sesamöl und/oder
- b) nichtionogenen Tensiden und/oder
- c) umgeesterten nichtionogenen Triglyzeriden und/oder
- d) einem Gemisch bestehend aus einem oder mehreren Lecithinen, umgeesterten nichtionogenen Triglyzeriden oder Äthyloleat und/oder
- e) einem Neutralöl.

Diese Kompositionen werden in folgenden galenischen Formen verabreicht: Trinklösung, Trinkemulsion und parenterale Injektionslösungen.

Erfindungsgemäss gelangt man zu den neuen galenischen Kompositionen, indem man das Antibiotikum S 7481/F-1 mit einem oder mehreren der unter a)-e) angeführten Agenzien vermischt.

Das erfindungsgemäss verwendete unter a) angeführte Sesamöl wird mit dem Antibiotikum S 7481/F-1 bei einer Temperatur von 18 bis 50 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, gemischt, wobei für 1 g Antibiotikum zweckmässigerweise 10 bis 100 ml Sesamöl verwendet werden. Das Auflösen erfolgt auf an sich bekannte Weise mit Hilfe eines Propeller- oder Magnetrührers. Die so erhaltene Komposition wird in Flaschen oder Ampullen abgefüllt und kann sowohl oral als auch parenteral angewendet werden.

Die erfindungsgemäss verwendeten unter b) angeführten nicht ionogenen Tenside umfassen insbesondere Polyoxyäthylensorbitolmonoleat (Tween 80), Glycerinpolyäthylenglykolicinoleat (Cremophor EL), polyäthoxyliertes hydriertes Ricinusöl (Cremophor 40 und 60) und Lecithine. Es können ebenfalls Gemische dieser Tenside verwendet werden.

Die Herstellung der Komposition erfolgt durch Auflösen des Antibiotikums S 7481/F-1 in einem Gemisch des Tensids mit Äthanol gegebenenfalls in Gegenwart von Hilfsstoffen, beispielsweise Äthyloleat, bei Temperaturen von +16 bis 40 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, wobei pro 1 g des Antibiotikums bis 5 g des Tensids verwendet werden. Der

Lösung können ebenfalls andere Zusätze, wie Neutralöle, z.B. Triglyceride auf Basis gesättigter Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C₈-C₁₂ (Miglyol 812) enthalten.

Die erhaltenen Lösungen werden in Flaschen oder Ampullen abgefüllt und können oral oder parenteral verabreicht werden.

Die unter c) angeführten umgeesterten nicht-ionogenen Triglyzeride können beispielsweise aus umgeestertem pharmazeutischem Kernöl und/oder umgeestertem pharmazeutischem Mandelöl und/oder umgeestertem pharmazeutischem Erdnussöl und/oder umgeestertem pharmazeutischem Olivenöl und/oder umgeestertem pharmazeutischem Palmöl bestehen, deren Gemisch (polyoxyäthylierte Glyzeride) sich unter dem Namen LABRAFIL im Handel befindet (siehe Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe 1971, Seite 320). Die Herstellung der erfindungsgemässen galenischen Mischungen des Antibiotikums S 7481/F-1 erfolgt dadurch, dass man 10-50 mg des Antibiotikums in 0,5 ml Labrafil vorzugsweise in 0,2 ml der umgeesterten nichtionogenen Triglyzeride bei Temperaturen von 16-40 °C, insbesondere bei Raumtemperatur, löst. Die so erhaltene Lösung wird anschliessend für orale oder parenterale Verabreichung in Flaschen oder Ampullen abgefüllt.

Das unter d) aufgeführte Gemisch enthält die unter c) besprochenen umgeesterten nichtionogenen Triglyzeride oder Äthyloleat, Lecithine, wie z.B. isolierte Sojaphospholipide in Sojaöl (z.B. Epikuron 125) und Wasser, und wird konserviert mit einem Konservierungsmittel (z.B. mit Nipakobin, einem Gemisch von 65% p-Hydroxy-benzoesäuremethylester und 35% p-Hydroxybenzoesäure-propylester in einem Verhältnis von 0,05 bis 0,09%, vorzugsweise 0,08%).

Die zur oralen Verabreichung geeignete Komposition wird erhalten, indem man das Antibiotikum (1 mg) in dem Gemisch von einem oder mehreren Lecithinen und umgeesterten nichtionogenen Triglyzeriden oder Äthyloleat, dem noch ein inertes Lösungsmittel, beispielsweise ein pharmazeutisch annehmbarer niederer Alkohol, wie z.B. Ätha-

4
nol, in einem Verhältnis von 1 zu 10 bezogen auf das o.e. Gemisch zugesetzt wurde, bei Temperaturen von 18 bis 30 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, löst, dann mit den übrigen Zusätzen, z. B. Konservierungsmittel, versetzt und die Lösung mit einem Homogenisator mit Wasser mischt und homogenisiert. Die erhaltene Emulsion wird zur oralen Verabreichung in Flaschen abgefüllt.

Das unter e) angegeben Neutralöl, beispielsweise Triglyzerid auf Basis gesättigter Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C₈ bis C₁₂ (Miglyol 812), wird mit dem Antibiotikum S 7481/F-1 bei Temperaturen von 16 bis 40 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, vermischt, wobei für 1 g Antibiotikum von 5 bis 50 ml, vorzugsweise 10 ml, Neutralöl verwendet werden. Bei der Herstellung des Gemisches ist die Anwesenheit eines Lösungsmittels, z. B. Benzoesäurebenzylester (siehe Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe 1971, Seite 79), 1,2-Butylenglykol-1-methyläther (Soluphor CE 5151) oder Äthanol in einem Anteil von 2 bis 15% zweckmässig. Die erhaltene Komposition wird zur parenteralen Verabreichung in Ampullen abgefüllt.

Die erfindungsgemässen Kompositionen, die überdies noch übliche Zusätze, wie z. B. Konservierungsmittel, enthalten können, zeichnen sich dadurch aus, dass sie eine gute Resorption des üblicherweise schwer resorbierbaren Antibiotikums S 7481/F-1 ermöglichen.

Die erfindungsgemässen Kompositionen können in den nachfolgenden galenischen Formen verabreicht werden:

- A) Trinklösungen
- B) Trinkemulsionen oder
- C) Parenterale Injektionslösungen.

Als Trinklösungen werden bevorzugt folgende Kompositionen verabreicht:

- 1) Antibiotikum S 7481/F-1 und Sesamöl, gegebenenfalls zusammen mit den unter b)–d) beschriebenen Zusätzen,
- 2) Antibiotikum S 7481/F-1 und Äthyloläat und ein unter b) angegebenes Tensid.

Diese Trinklösungen enthalten gegebenenfalls ebenfalls Äthanol in einem Anteil von 1% bis 15%.

Als Trinkemulsion verwendet man insbesondere eine Komposition bestehend aus dem Antibiotikum S 7481/F-1, einem ungeesterten nichtionogenen Triglyzerid, insbesondere Labrafil, und einem Lecithin, insbesondere isolierte Sojaphospholipide in Sojaöl. Diese Komposition enthält überdies noch von 2 bis 10% Äthanol und von 50 bis 80% Wasser.

Als parenterale Injektionslösungen werden bevorzugt folgende Kompositionen verabreicht:

- 3) Antibiotikum S 7481/F-1 und Sesamöl gegebenenfalls zusammen mit den unter b)–d) beschriebenen Zusätzen,
- 4) Antibiotikum S 7481/F-1 und ein Neutralöl zusammen mit Äthanol und gegebenenfalls den unter b)–d) beschriebenen Zusätzen,
- 5) Antibiotikum S 7481/F-1 und Äthyloläat zusammen mit Äthanol und gegebenenfalls den unter b)–d) beschriebenen Zusätzen.

Zur Bestimmung der Resorption wird folgende Methode verwendet:

Probanden oder Tieren wird das Antibiotikum S 7481/F-1 in verschiedenen galenischen Formen oral verabreicht. Vor der Einnahme und zu verschiedenen Zeiten nachher wird Blut entnommen. Das Serum wird in verschiedenen Mengen (0,3 bis 10%) einer Mausmilzszell suspension in vitro beige-

mischt. Die Lymphozytenproliferation wird mittels Concanavalin A induziert. Nach 72 Std. Kultur und nach einem 24 Std. ³H-Thymidin-puls werden die cpm/Kultur, d. h. der Thymidineinbau, gemessen. Letzterer wird als Parameter für die Lymphozytenvermehrung gewertet. Wenn im Serum das Antibiotikum S 7481/F-1 vorliegt, dann wird gegenüber den Kontrollen (Serum vor Substanzapplikation) eine konzentrationsabhängige Hemmung der Lymphozytenproliferation beobachtet.

10 In den nachfolgenden Beispielen, worin die Herstellung der erfindungsgemässen Kompositionen im einzelnen beschrieben werden, sind alle Temperaturen in Grad-Celsius angegeben. Als Raumtemperatur gilt eine Temperatur von 25 °C.

Beispiel 1 Trinklösung

20 mg des Antibiotikums S 7481/F-1 werden direkt unter Rühren in 1 ml Sesamöl bei 25° gelöst, die erhaltene Lösung anschliessend filtriert und in Fläschchen abgefüllt.

Beispiel 2 Trinklösung

25 100 mg des Antibiotikums S 7481/F-1 werden in einem Gemisch enthaltend 10% Äthanol, 3% Polyoxyäthylensorbitanmonooleat (Tween 80) und 87% Äthyloläat unter ständigem Rühren bei 25° gelöst. Die erhaltene, mit Wasser dispergierbare Lösung wird in Fläschchen abgefüllt.

Beispiel 3 Trinkemulsion

35 30 mg des Antibiotikums S 7481/F-1 werden in einem Gemisch von 200 mg Labrafil M 1944 CS, 30 mg Äthanol abs. und 50 mg Epikuron 125 bei 25° gelöst. Die erhaltene Lösung wird bei gleicher Temperatur in 0,7 ml einer wässrigen Lösung von 0,8 mg Nipakombin eingerührt, und das 40 erhaltene Gemisch mit einem Homogenisator homogenisiert. Die erhaltene homogene Lösung wird in Flaschen abgefüllt.

Beispiel 4

45 Parenterale Form für i.m. und s.c. Verabreichung
100 mg des Antibiotikums S 7481/F-1 werden bei 25° in einem Gemisch bestehend aus 30 mg Äthanol und 0,5 ml Miglyol 812 unter Rühren gelöst und die Lösung anschliessend mit Miglyol 812 auf 1 ml ergänzt. Die erhaltene Lösung 50 wird aseptisch in Ampullen abgefüllt.

Beispiel 5

55 Parenterale Form für i.m. und s.c. Verabreichung
100 mg des Antibiotikums S 7481/F-1 werden in einem Gemisch bestehend aus 100 mg Äthanol, 50 mg Cremophor EL und 0,5 ml Miglyol 812 unter Rühren bei 25° gelöst, und die erhaltene Lösung mit Miglyol 812 auf 1 ml ergänzt. Die 60 Lösung wird unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt.

Beispiel 6

65 Parenterale Form für i.m. und s.c. Verabreichung
100 mg des Antibiotikums S 7481/F-1 werden in einem Gemisch von 500 mg Benzoesäurebenzylester und 0,3 ml Miglyol 812 bei 25° gelöst, und die erhaltene Lösung mit

Miglyol 812 auf 1 ml ergänzt. Die Lösung wird anschliessend unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt.

Beispiel 7

Parenterale Form für i.m. und s.c. Verabreichung
100 mg des Antibiotikums S 7481/F-1 wird in einem Gemisch von 50 mg Äthanol, 300 mg Labrafil M 1944 CS und 0,5 ml Miglyol 812 unter Rühren bei 25° gelöst, und die er-

haltene Lösung mit Miglyol 812 auf 1 ml ergänzt. Die Lösung wird anschliessend unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt.

Beispiel 8

Parenterale Form für i.m. und s.c. Verabreichung
30 mg des Antibiotikums S 7481/F-1 werden in 1 ml Sesamöl bei 25° unter Rühren aufgelöst, und die erhaltene Lösung unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt.